



TITLE:

福井医科大学泌尿器科開設後10年間(1984年6月～1994年9月)の膀胱全摘除術治療成績

AUTHOR(S):

齊川, 茂樹; 金丸, 洋史; 秋野, 裕信; 西淵, 繁夫; 磯松, 幸成; 村中, 幸二; 蟹本, 雄右; 岡田, 謙一郎

CITATION:

齊川, 茂樹 ...[et al]. 福井医科大学泌尿器科開設後10年間(1984年6月～1994年9月)の膀胱全摘除術治療成績. 泌尿器科紀要 1997, 43(8): 605-610

ISSUE DATE:

1997-08

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/116006>

RIGHT:

福井医科大学泌尿器科開設後10年間（1984年6月～1994年9月）の 膀胱全摘除術治療成績

福井医科大学泌尿器科学教室（主任：岡田謙一郎教授）

齊川 茂樹，金丸 洋史，秋野 裕信，西淵 繁夫*

磯松 幸成**，村中 幸二***，蟹本 雄右****，岡田謙一郎

TREATMENT OUTCOME OF RADICAL CYSTECTOMY DURING A 10-YEAR PERIOD (JUNE 1984–SEPTEMBER 1994) AT DEPARTMENT OF UROLOGY, FUKUI MEDICAL SCHOOL

Shigeki SAIKAWA, Hiroshi KANAMARU, Hironobu AKINO, Shigeo NISHIBUCHI,
Yukishige ISOMATSU, Koji MURANAKA, Yusuke KANIMOTO and Ken-ichiro OKADA
From the Department of Urology, Fukui Medical School

The treatment outcome was evaluated in 63 patients with bladder cancer more than 2 years after cystectomy. Cisplatin-based combination chemotherapies were given to 40 patients after the operation as an adjuvant therapy and two patients with T4 or N2 bladder cancer received chemotherapy before the operation as a neoadjuvant therapy. The extent of infiltration of the removed tumors was pTa in 5, pT1 in 18, pT2 in 8, pT3a in 6, pT3b in 17, and pT4 in 9 cases. Regional lymph node metastases were present in 10 cases (16%). Nineteen patients died of tumor recurrences. The 5-year actuarial survival rates at each stage were 60% for stage pTa, 78% for stage pT1, 63% for stage pT2, 83% for stage pT3a, 33% for stage pT3b and 38% for stage pT4, respectively. A significant difference ($p < 0.05$) in survival curve was observed between pT3a and pT3b. The prognosis of patients with tumors extending beyond the bladder muscles is extremely unfavourable, with the exception of bladder cancers infiltrating the neighboring organ (pT4a), the removal of which may result in lasting survival in a part of the cases. Effective adjuvant treatment is required for patients with bladder tumors penetrating the bladder wall.

(Acta Urol. Jpn. 43: 605–610, 1997)

Key words: Bladder cancer, Radical cystectomy, Adjuvant therapy

緒 言

福井医科大学では1983年10月に附属病院が開院し診療が開始され、現在に至っている。1996年5月までに治療を行った膀胱癌は244例であり、そのうち膀胱全摘除術施行例は70例（28.7%）である。今回、2年以上の経過観察が可能であった1994年9月までの63例について治療成績の集計と検討を行った。

対 象 と 方 法

1983年10月の開院から1994年9月までの11年間に、福井医科大学附属病院において根治的膀胱全摘除術を施行された原発性膀胱癌63例（Table 1）を検討対象とした。男性52例、女性11例であった。年齢は41から

82歳におよび、平均68歳であった。

膀胱全摘除標本の病理学的検索とその結果の記載は、日本泌尿器科学会 日本病理学会による膀胱癌取扱い規約¹⁾に従った。生存率は Kaplan-Meier 法を用いて実測生存率を算出した。起算日を膀胱全摘除術施行日とした。転帰調査は1996年10月に行ない、最終生存の確認できた日を終点とした。生存曲線間の比較は一般化 Wilcoxon 法を用い、 $p < 0.05$ を有意とした。

表在癌では TUR で完全に切除することが技術的に困難と思われるもの、G3 腫瘍、再発を繰り返し粘膜下浸潤をきたしたものを膀胱全摘除術の適応とした。浸潤癌では、手術の同意の得られないものと全身状態が悪いか局所進展のため手術不能と判断された症例を除いて、全例膀胱全摘除術を施行した。

尿道摘除は1990年4月以降、前立腺部尿道に腫瘍浸潤がある場合や術中迅速病理で膀胱摘出標本断端に腫瘍浸潤がある場合に施行した。骨盤内リンパ節郭清は全例に施行した。術前診断 N0 では外腸骨節、内腸骨節、閉鎖節を郭清範囲とし、術前診断 N1 では総腸骨

* 現：にしおち医院

** 現：富岡クリニック

*** 現：市立長浜病院

**** 現：掛川市立総合病院

Table 1. Pathological stage and histological type

T	No. of case (male/female)	Mean age±SD (range)	TCC (with SCC or UC)			SCC	AC
			G1	G2	G3		
pTa	5 (5/ 0)	70± 5 (63-74)	1 (1)	2	2	0	0
pT1	18 (17/ 1)	65±10 (53-82)	0	10	8 (1)	0	0
pT2	8 (5/ 3)	68± 5 (64-77)	0	3	5	0	0
pT3a	6 (5/ 1)	70± 6 (63-76)	0	3	3	0	0
pTab	17 (14/ 3)	66±10 (41-78)	0	7 (1)	7 (2)	1	2
pT4	9 (6/ 3)	69±11 (46-81)	0	1 (1)	7 (2)	1	0
Total	63 (52/11)	68± 9 (41-82)	1 (1)	26 (2)	32 (5)	2	2

SD; standard deviation, TCC; transitional cell carcinoma, SCC; squamous cell carcinoma, AC; adenocarcinoma, UC; undifferentiated carcinoma

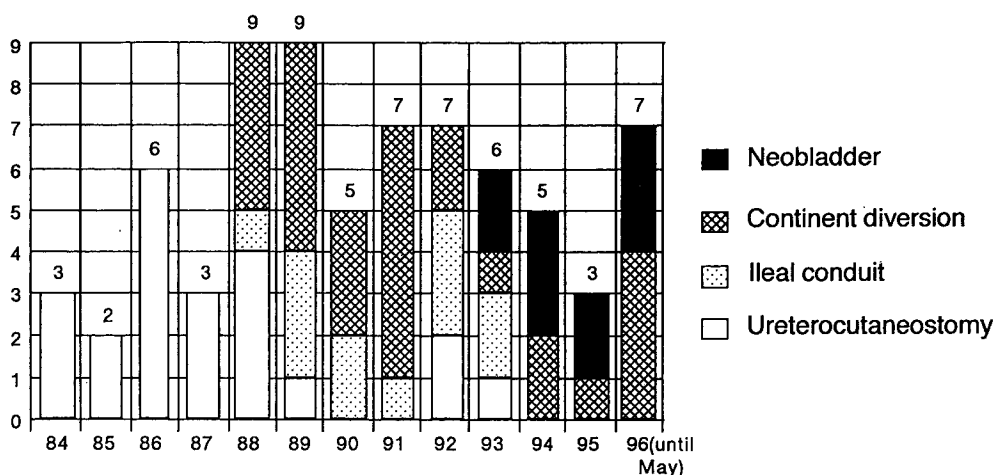


Fig. 1. Urinary diversion following radical cystectomy.

節まで範囲を拡大した。尿路変更は初期には尿管皮膚瘻、ついで回腸導管が行われた。1988年以後は QOL を考慮した非失禁型代用膀胱、さらに尿道温存例に対しては尿道吻合型代用膀胱を積極的に行なった (Fig. 1)。

術後補助療法の施行については手術標本の病理所見、おもに組織学的深達度に基づいて決定した。補助化学療法は1988年までは CAP 療法、以後は M-VAC 療法を施行した。手術時に腫瘍残存の可能性が高いと判断された症例には骨盤部に放射線照射を行った。術前化学療法は術前ステージ診断で局所浸潤により根治手術困難と予想された場合にのみ行なった。術前化学療法は術前診断において局所浸潤により根治手術困難と予想された場合にのみ行なった。44例 (70%) に何らかの補助療法が加えられた。

結 果

1) 組 織 像

63例の組織学的深達度と組織型、組織学的異型度を Table 1 に示した。組織分類では移行上皮癌が59例と大半を占めた。また、扁平上皮癌、腺癌を2例ずつ認めた。移行上皮癌に扁平上皮癌、未分化癌を含むもの

を8例認めた。移行上皮癌の組織学的異型度では、G3 が32例と55%を占めた。

Table 2 に膀胱内尿管侵襲陽性例とリンパ節転移、遠隔転移陽性例を示した。壁内リンパ管侵襲は38例 (60%)、壁内静脈侵襲は22例 (37%) で陽性であった。リンパ節転移、遠隔転移はそれぞれ10例 (16%)、3例 (5%) で陽性であった。

2) 転 帰

1996年10月に当われた調査で、全症例の転帰が確認できた。

22例 (35%) に再発を認めた (Table 3)。表在癌 (pT1) でも1例に再発を認めた。pT2, pT3a, pT3b, pT4 ではそれぞれ38%, 50%, 53%, 67% に再発を認めた。骨盤内再発、遠隔転移はそれぞれ9例、14例であった。再発22例中3例は術後9, 53, 82カ月目に肺、尿道、骨に再発し、その後の治療で CR が得られそれぞれ25, 86, 113カ月の経過でいずれも再発を認めていない。尿道再発は2例に認めた。両者とも尿道摘出の上全身化学療法を施行し、1例は15カ月後癌死したがもう1例は36カ月経過して生存している。

28例が観察期間中に死亡した (Table 3)。このうち

Table 2. Pathological stage and intramural lymphatic (L) and venous (V) invasion, lymph node metastasis (N), distant metastasis (M)

T	L positive (%)	V positive (%)	N positive (%)	M positive (%)
pTa	0/ 5 (0)	0/ 5 (0)	0/ 5 (0)	0/ 5 (0)
pT1	8/18 (44)	4/18 (22)	2/18 (11)	1/18 (6)
pT2	6/ 8 (75)	2/ 8 (25)	0/ 8 (0)	0/ 8 (0)
pT3a	4/ 6 (67)	2/ 6 (33)	0/ 6 (0)	0/ 6 (0)
pT3b	14/17 (82)	10/17 (59)	6/17 (35)	0/16 (0)
pT4	6/ 9 (67)	4/ 9 (44)	2/ 9 (22)	2/ 9 (22)

Table 3. The outcome of patients according to pathological stage

T	No. of recurrence (%)	Recurrence site		No. of death (%)	Cause of death	
		Local	Distant		Cancer death	Other cause
pTa	0/ 5 (0)	0	0	2/ 5 (40)	0	2
pT1	1/18 (6)	1	1	5/18 (28)	2	3
pT2	3/ 8 (38)	1	2	3/ 8 (38)	2	1
pT3a	3/ 6 (50)	1	2	1/ 6 (17)	1	0
pT3b	9/17 (53)	4	5	11/17 (65)	10	1
pT4	6/ 9 (67)	2	4	6/ 9 (67)	4	2
Total	22/63 (35)	9	14	28/63 (44)	19	9

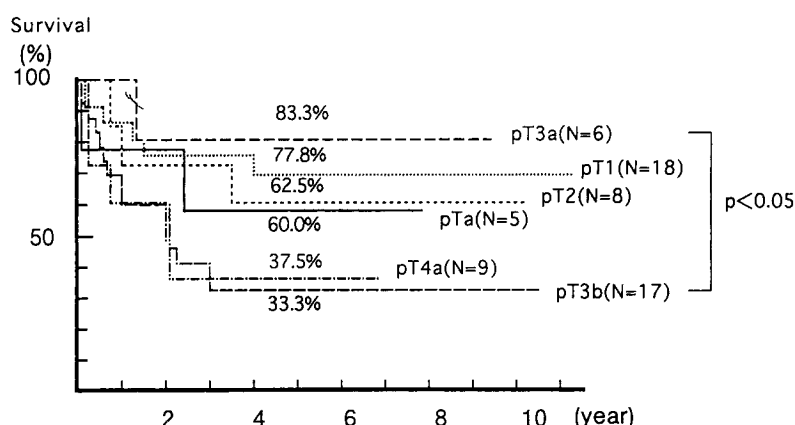


Fig. 2. Actuarial survival related to pathological stage.

膀胱癌死は19例であった。膀胱癌死症例については、手術から死亡までの期間は平均16カ月（3～42カ月）で、16例（83%）は術後2年以内の死亡であった。

全症例の5年生存率は54%であった。組織学的深達度別生存曲線を Fig. 2 に示した。5年生存率は pTa : 60%, pT1 : 78%, pT2 : 63%, pT3a 83%, pT3b : 33%, pT4 : 38%であった。pT3aと pT3b の生存曲線間に有意差 ($p < 0.05$) を認めた。そこで全症例を pT1～3a と pT3b～4 の二群に分け、おのこの群において①組織学的異型度、②浸潤増殖様式、③膀胱壁内リンパ管侵襲、④膀胱壁内静脈侵襲、⑤リンパ節転移の有無、⑥補助療法の有無が予後に影響を与えるかどうかを検討した。①組織学的異型度別の5年生存率は pT1～3a では G2 (n=16) 81%, G3 (n=16) 60%, pT3b～4 では G2 (n=8) 50%, G3 (n=

14) 0%と異型度が高いほど生存率が低下したが、統計学的有意差は得られなかった。②浸潤増殖様式別の5年生存率は pT1～3a では $\text{INF}\alpha$ (n=5) 80%, $\text{INF}\beta$ (n=25) 60%, $\text{INF}\gamma$ (n=2) 50%, pT3b～4 では $\text{INF}\alpha$ (n=1) 100%, $\text{INF}\beta$ (n=19) 30%, $\text{INF}\gamma$ (n=6) 0%と順に予後の悪化を認めたが、統計学的有意差は得られなかった。③膀胱壁内リンパ管侵襲別の5年生存率は、pT1～3a では pL0 (n=14) 79%, pL1～2 (n=18) 65%, pT3b～4 では pL0 (n=6) 44%, pL1～2 (n=20) 29%と侵襲が進行するほど予後の悪化を認めたが、統計学的有意差は得られなかった。④膀胱壁内静脈侵襲別の5年生存率は、pT1～3a では pV0 (n=24) 74%, pV1 (n=8) 63%, pT3b～4 では pV0 (n=12) 56%, pV1 (n=14) 14%と侵襲が進行するほど予後の悪化を認めたが、統計学

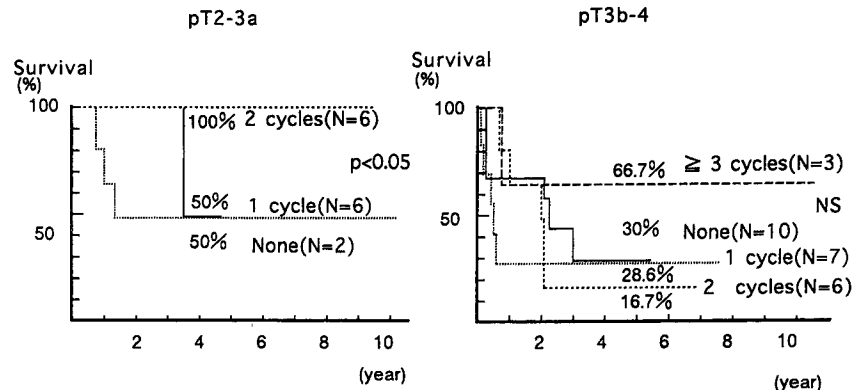


Fig. 3. Actuarial survival related to adjuvant chemotherapy.

的有意差は得られなかった。⑤リンパ節転移の有無では、pT1～3aではpN0 (n=30) 73%, pN1 (n=2) 0%, pT3b～4ではpN0 (n=12) 56%, pN1～2 (n=8) 25%とリンパ節転移陽性例で5年生存率が低かったが、統計学的有意差は得られなかった。⑥補助療法別の生存曲線をFig. 3に示した。pT2～3aでは2コース以上、pT3b～4では3コース以上施行できた群で治療成績が最も良くなる傾向を認め、pT2～3aでは2コース以上施行群で他の群との有意差を認めた。

3) 尿路変更

膀胱全摘除後の尿路変更法についてはすでに報告しているが²⁾、Fig. 1に概略を示した。初期は尿管皮膚瘻、ついで回腸導管が行われた。1988年以後はQOLを考慮した非失禁型代用膀胱を導入した。1989年まではKock pouch、以後はIndiana pouchが選択されている。さらに尿道温存例に対しては自排尿型人工膀胱（いわゆる urethral Kock pouch）を施行しており、最近では女性に対しても施行し良好なQOLを得ている。

考 察

福井医科大学附属病院が1983年10月に開院して以来10年以上の月日が経過した。1996年5月までに244例の膀胱癌患者の治療に当たり、そのうち膀胱全摘除症例が28.7%を占めた。これは全国平均の19.6%³⁾と比較しても多く、進行性膀胱癌の福井県内各施設から当科への紹介の増加によるところが大きい。

癌死症例の83%が術後2年以内の死亡であったことから、少なくとも経過観察2年以上の63症例についてその予後規定因子についての集計検討を行った。

膀胱全摘除後の予後に影響する腫瘍側の因子としては従来から深達度が重要とされており、当科においても深達度を中心に治療方針を決定している。最近2年間の本邦他施設からの膀胱全摘除術治療成績⁴⁻⁷⁾をみても表在性腫瘍 (pTa～1) で成績が良好であり、膀

胱浅部の浸潤性腫瘍 (pT2～3a) に関しても表在性腫瘍に匹敵する良好な成績が報告されている。一方、膀胱深部の浸潤性腫瘍 (pT3b～4) では現在もなお予後不良であり、今回の検討でもpT3aとpT3bの間で有意差がみられた。以上のことから組織学的深達度による膀胱癌の治療方針の決定は妥当であると考えられた。pT4症例の生存率に関しては最近の本邦の報告例でもpT3bより予後不良であるとする報告⁶⁾とpT3bと同等あるいはむしろ良好であるとする報告^{4,5,7)}がある。今回の検討でもpT4の5年生存率(38%)はpT3bのそれ(33%)を上回っていた。その理由としてわれわれのpT4の全摘除症例は全例前立腺、精囊、直腸といった隣接臓器に浸潤するpT4a症例で、これらを可及的に摘除したことが挙げられる。T4に関してはTNM分類において前立腺、精囊などの隣接臓器に浸潤するT4aと腹壁、骨盤壁に浸潤するT4bに分類されている。T4aが隣接臓器の合併切除により根治手術が期待される一方でT4bは手術困難または手術後に腫瘍が残存する可能性が強く、手術成績においてその予後にpT3bとの有意差を認めることが多い。金丸ら⁸⁾も指摘しているようにpT4aとpT4bを一緒に集計していることがpT4の治療成績が広範囲である原因と考えられる。さらに最近では前立腺浸潤を膀胱病変から連続的に浸潤するcontiguous typeと膀胱病変とは連続しないnon-contiguous typeに分類することも提唱されている⁹⁾。non-contiguous typeにおいて膀胱病変がpT3b以下である場合にcontiguous typeに比較して有意に良好な生存率が認められている。T4の分類については今後も議論が必要であるが、いずれにしても一つの群として集計するのは適当でないと考えられる。

組織学的深達度別の予後に組織学的異型度、浸潤増殖様式、膀胱壁内脈管浸潤、さらにリンパ節転移の有無が影響を与えるかどうかについて検討した。異型度、浸潤増殖様式、膀胱壁内脈管浸潤の有無は、深達度別に比較してみると予後への有意な影響は認められ

なかった。リンパ節転移の有無に関しても同様であった。しかし、同一深達度において組織学的異型度も尿管侵襲も予後に影響しないと断定するには、今回の検討では症例数も少なく、さらに症例数を増やして検討する必要があると思われた。

病理所見が重要な予後規定因子であることはほぼまちがいないが、病理所見だけでは予後を予測できない場合もあり今後は腫瘍自身の生物学的ふるまいを予測できるような分子生物学的レベルでの指標の開発が必要と考える。

つぎに予後に影響を与える治療側の因子を検討した。その一つに手術前後の補助療法がある。われわれは筋層以上に浸潤する腫瘍に対してはもちろん表在性腫瘍でも壁内尿管に浸潤する (pL+ または pV+) 腫瘍に対してもすでに全身への微小転移があるものとして術後に全身化学療法を施行している。膀胱全摘除時の補助化学療法については、その有効性、適応、時期 (術前、術後) 等に関して議論の多い問題であるが、pT3b 以上の進行例に対する 3 コース以上の術後 M-VAC 療法が有意に再発率の改善につながるものが randomized prospective study により示されている¹⁰⁾ pT3a 以下の膀胱壁内に留まる腫瘍に対しても少なくとも 2 コースの補助化学療法が予後の改善につながることを示唆された。今後は G-CSF の併用によるプロトコルの完遂、dose escalation による遠隔成績の向上が期待される¹¹⁾

治療側因子の第二点として尿道摘除の有無が予後に影響を与えるかどうか検討した。尿道摘除の目的としては尿道を切断せず en bloc に摘除することにより根治性を高めることと尿道再発の予防効果が考えられる。尿道再発は一般に膀胱全摘除後の 10% に発生するとされ¹²⁾、特に膀胱頸部から前立腺部尿道に浸潤する腫瘍ではその危険性が高いため、そのような症例では尿道摘除が奨められた¹³⁾ 当科においても尿道温存に慎重なあまり、計画しながらも自排尿型尿路変更を躊躇していた時期があった。しかし、最近患者の quality of life (QOL) が重視され尿道を温存し自排尿可能な尿路変更術がさかんに行われるようになり、尿道摘除の適応についても再検討が行われている。従来報告されてきた尿道再発率は回腸導管などでの de-functioning urethra での成績であり、最近の自排尿型での functioning urethra では尿道再発率が半減し、しかも前立腺浸潤は危険因子にならないと報告されている¹⁴⁾ 膀胱癌の治療成績の向上とともに、患者の QOL の向上に関して今後も慎重な議論が必要と思われる。

今回のような一施設での治療成績の集計は治療方針にばらつきが少ないという利点がある一方で、統計学的処理に耐える症例数を短期間では確保できないとい

う欠点がある。欧米のように症例の多数集中する施設でのような臨床研究は今のところ本邦では困難であるが、共通基準による多施設での治療成績集計の気運が高まっており実現が期待される。

結 語

1. 1983年10月の開院時から1994年9月までに福井医科大学において根治的膀胱全摘除術を施行された原発性膀胱癌63例の治療成績に関して検討した。平均年齢は68歳、男女比は4.7:1であった。
2. 組織型は扁平上皮癌、腺癌をおのおの2例に認めた以外は全例移行上皮癌で、膀胱壁内腫瘍 (pTa~pT3a) を37例、壁外浸潤腫瘍 (pT3b~4) を26例に認めた。膀胱壁内リンパ管侵襲を60%に、静脈侵襲を37%に認めた。リンパ節転移は10例 (16%) に、遠隔転移は3例 (5%) に認められた。
3. 全症例の実測5年生存率は54%で、深達度が予後と有意に関連していた。
4. 術後化学療法を含めた補助両方が予後の改善に寄与する可能性が示唆された。

本論文の要旨は第46回日本泌尿器科学会中部総会 (1996年11月、大阪) において発表した。

文 献

- 1) 日本泌尿器科学会, 日本病理学会編: 泌尿器科・病理, 膀胱癌取扱い規約, 第2版, 金原出版, 東京, 1993
- 2) 蟹本雄右, 磯松幸成, 秋野裕信, ほか: 尿路変更の現況と問題点 2. 術式選択 Reservoir. 泌尿紀要 **41**: 909-914, 1995
- 3) 日本泌尿器科学会: 全国膀胱癌患者登録調査報告, 第12号, 平成5年症例. 1996
- 4) 小松秀樹, 田邊信明, 多胡紀一郎, ほか: 根治的膀胱全摘術の治療成績. 日泌尿会誌 **85**: 452-459, 1994
- 5) 堀内和孝, 本田 了, 秋元成太: 膀胱全摘除症例の予後一病理組織学的因子と補助化学療法の意義 — 西日泌尿 **56**: 552-557, 1994
- 6) 橋本 博, 西原正幸, 藤井敬三, ほか: 膀胱全摘術施行例の臨床的検討. 泌尿紀要 **40**: 669-675, 1994
- 7) 栗木 修, 小野佳成, 加藤範夫, ほか: 膀胱癌に対する根治的膀胱全摘術施行例の検討, 骨盤内リンパ節転移の意義. 日泌尿会誌 **86**: 919-926, 1995
- 8) 金丸洋史, 白波瀬敏明, 諸井誠司, ほか: 膀胱全摘除術をおこなった膀胱癌症例の治療成績. 泌尿紀要 **39**: 433-438, 1993
- 9) Pagano F, Bassi P, Ferrante GLD, et al.: Is stage pT4a (D1) reliable in assessing transitional cell carcinoma involvement of the prostate in patients with a concurrent bladder cancer? A necessary

- distinction for contiguous or noncontiguous involvement. *J Urol* **155**: 244-247, 1996
- 10) Stöckle M, Meyenburg W, Wellek S, et al.: Adjuvant polychemotherapy of nonorgan-confined bladder cancer after radical cystectomy revised: long-term results of a controlled prospective study and further clinical experience. *J Urol* **153**: 47-52, 1995
- 11) 小幡浩司, 小林弘明, 高羽秀典, ほか: 尿路移行上皮癌に対する rG-CSF 併用による M-VAC 療法の Dose intensity. *泌尿紀要* **40**: 939-944, 1994
- 12) Freeman JA, Esrig D, Stein JP, et al.: Management of the patient with bladder cancer. Urethral recurrence. *Urol Clin North Am* **21**: 645-619, 1994
- 13) Stöckle M, Gökcebaz E, Riedmiller H, et al.: Urethral tumor recurrence after radical cystoprostatectomy: the case for primary cystoprostatectomy? *J Urol* **143**: 41-45, 1990
- 14) Freeman JA, Tarter TA, Esrig D, et al.: Urethral recurrence in patients with orthotopic ileal neobladders. *J Urol* **156**: 1615-1619, 1996
- (Received on February 20, 1997)
(Accepted on June 3, 1997)